

学校编码: 10384

学号: 200125021

分类号_____密级_____

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

(3*S*,4*aS*,8*aS*)-*N*-叔丁基-十氢异喹啉-3-甲酰胺及抗
艾滋病药物奈非那韦的合成

Synthesis of (3*S*,4*aS*,8*aS*)-*N*-tert-butyl-decahydro-
isoquinoline-3-carboxamide and Nelfinavir

黄 世 俊

指导教师姓名: 靳立人 教授

专 业 名 称: 有 机 化 学

论文提交日期: 2004 年 11 月

论文答辩时间: 2004 年 11 月

学位授予日期: 2004 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: 郭奇珍 教授

伍贻康 教授

2004 年 11 月

厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

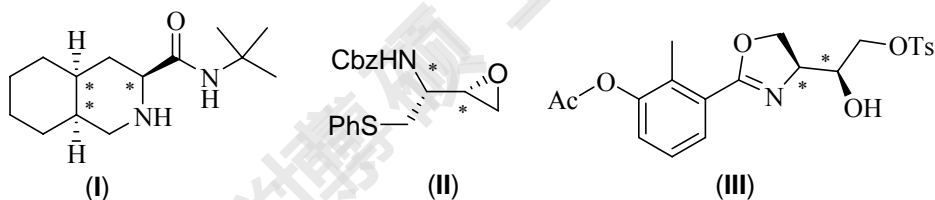
目 录

摘要	1
Abstract	3
第一章 前言	5
参考文献	8
第二章 文献回顾	9
第一节 (3 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aS</i>)- <i>N</i> -叔丁基-十氢异喹啉-3-甲酰胺的合成	9
第二节 Nelfinavir 的合成	12
参考文献	18
第三章 十氢异喹啉衍生物的合成	20
第一节 合成计划	20
第二节 NCA 与胺的缩合反应研究	21
第三节 (3 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aS</i>)- <i>N</i> -叔丁基-十氢异喹啉-3-甲酰胺合成结果与讨论	22
第四节 本章结论	30
参考文献	31
第四章 Nelfinavir 的合成	32
第一节 合成计划	32
第二节 Nelfinavir 的合成结果与讨论	33
第三节 本章结论	40
参考文献	41
第五章 实验部分	43
第一节 (3 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,8 <i>aS</i>)- <i>N</i> -叔丁基-十氢异喹啉-3-甲酰胺的合成	43
第二节 Nelfinavir 的合成	49
参考文献	58
致谢	59

摘 要

奈非那韦（又名维拉赛特）属于一类名为蛋白质抑制剂(Protease Inhibitors, PI)药物，是美国 FDA 正式批准的治疗艾滋病的高效抗逆转录酶治疗（HAART）药物，于 1997 年正式上市销售。它与其它抗 HIV 药物配合使用，可以降低患者体内的病毒数量，亦可降低与艾滋病有关的感染的机会。而且最近的研究表明它对 SARS 病毒也有较强的抑制能力，有可能成为治疗 SARS 的药物。

本论文在参照文献的基础上，主要从实际应用目的出发，研究和改进合成奈非那韦与沙奎那韦共有的一个片段—十氢异喹啉衍生物 **I** 的方法。比较不同的合成路线，确定了具有工业化应用前景的合成工艺路线。同时研究了 **I** 分别与 **II**、**III** 连接合成奈非那韦的工艺路线，比较两条路线的优劣。取得的主要结果如下：



- 一、以廉价的 L-苯丙氨酸为手性源，研究三种不同的合成手性中间体 (3*S*,4*aS*,8*aS*)-N-叔丁基-十氢异喹啉-3-甲酰胺路线。确定一条简单高效的合成路线: L-苯丙氨酸经环化、酰胺化、氢化合成目标产物。三步总产率为 29%。
- 二、在合成 **I** 的过程中，发现 N-羧基内酸酐（NCA）的开环反应受位阻影响，详细研究位阻对 NCA 开环反应的影响。并在此基础上，提出新的合成 **I** 的方法。
- 三、研究奈非那韦的合成方法。比较 **I** 分别与 **II**、**III** 反应合成奈非那韦两条路线的优缺点。在 Inaba、Kaldor 等人工作的基础上，研究和改进合成、提纯等工艺条件使之具有工业应用价值。

关键词： 奈非那韦；十氢异喹啉；N-羧基内酸酐

Abstracts

Nelfinavir (trade name Viracept) is one of a new class of anti-HIV drugs called protease inhibitors, which is a HAART medicine for the treatment of HIV infection approved officially by FDA and came into market in 1997. With other anti-HIV drugs, it can reduce the number of virus in the patient and can also reduce the chance of the infection of virus related to the AIDS. Recent research results showed that it can restrain the SARS virus and may become an effective agent for the treatment of SARS.

On the basis of published results, synthesis of decahydroisoquinoline derivative (**I**), a key chiral intermediate for Nelfinavir and Saquinavir was been systematically investigated aiming at the productive purpose. At the same time, comparing two ways of synthesizing the Nelfinavir via the reaction of compound **I** with compound **II** or compound **III**, respectively, the following main results were obtained.

1. With L-phenylalanine as a chiral source and a starting material, three different synthetic processes of the chiral intermediate, (3*S*,4*aS*,8*aS*)-N-tert-butyl-decahydroisoquinoline-3-carboxamide have been tested to select a practical and convenient synthetic route. The target compound was obtained by four steps of reaction from L-phenylalanine with a yield of 29 %.

2. During the synthesis of the compound **I**, steric effect on the reaction of N-Carboxyanhydrides of Amino Acids with amines was found and investigated in detail. On this basis, a new process of synthesis of compound **I** was set up.

3. Nelfinavir was synthesized by two synthetic routes through reaction of compound **I** with **II** or **III**, respectively, according to published results. On the comparison of the two different methods, the details of the preparative technique were investigated and some practical improvement was made in the synthetic process for the industrial productive purpose.

Key word: Nelfinavir; decahydroisoquinoline; N-Carboxyanhydride

第一章 前 言

艾滋病的中文译名“人类免疫缺陷病毒综合症”（AIDS, Acquired immunodeficiency syndrome），是一种病毒使人体免疫功能缺损的疾病。HIV 病毒自身能产生三种酶——逆转录酶、蛋白酶和整合酶，以帮助 HIV 突破人体内的免疫防线，复制、感染、生存下来，并破坏人体的免疫功能。由于目前还没有预防艾滋病的疫苗，预计艾滋病在相当长的一段时间内在全球有恶化的趋势。

我国目前面临着艾滋病病毒或艾滋病普遍流行的危险。据专家估计到 2010 年，我国可能会有上千万人感染艾滋病病毒，这将严重影响中国的社会及经济发展。虽然现有的抗 HIV 药物不能根治艾滋病，但可以延长和控制 HIV 病毒携带者的发病时间，减缓病情恶化的速度，提高患者的生活质量。但这些人工合成的药物结构复杂，生产成本低，还涉及知识产权保护等问题。导致现有的治疗方法费用高昂，是广大第三世界国家及贫困地区患者无法负担的。目前国家有关部门正积极解决艾滋病防治中急需的抗艾滋病药品问题。因此，研究有工业应用价值的合成路线，降低药物生产成本，对艾滋病患者及社会具有重要意义。

迄今为止，获得美国食品药品监督管理局（FDA）正式批准用于抗逆转录病毒治疗艾滋病的药物有两大类：逆转录酶抑制剂（核苷类和非核苷类）及蛋白酶抑制剂。整合酶由于本身化学结构复杂，加上基因组接合的生物化学机理也很复杂，因此虽然有一些整合酶抑制剂正在研制，但到目前为止，仍未取得实质性的突破。美国健康民政部推荐的高效抗逆转录病毒疗法（HAART）的用药方案应当包括两种核苷类逆转录酶抑制剂和一种蛋白酶抑制剂，不推荐无蛋白酶抑制剂的其它疗法。所以蛋白酶抑制剂是当

今治疗艾滋病的必备药物。蛋白酶抑制剂 (PI) 有 6 种 (Fig. 1), 包括利托那韦 (Ritonavir), 洛比那韦 (Lopinavir), 沙奎那韦 (Saquinavir), 安普那韦 (Amprenavir), 奈非那韦 (Nelfinavir), 和茚地那韦 (Indinavir)。

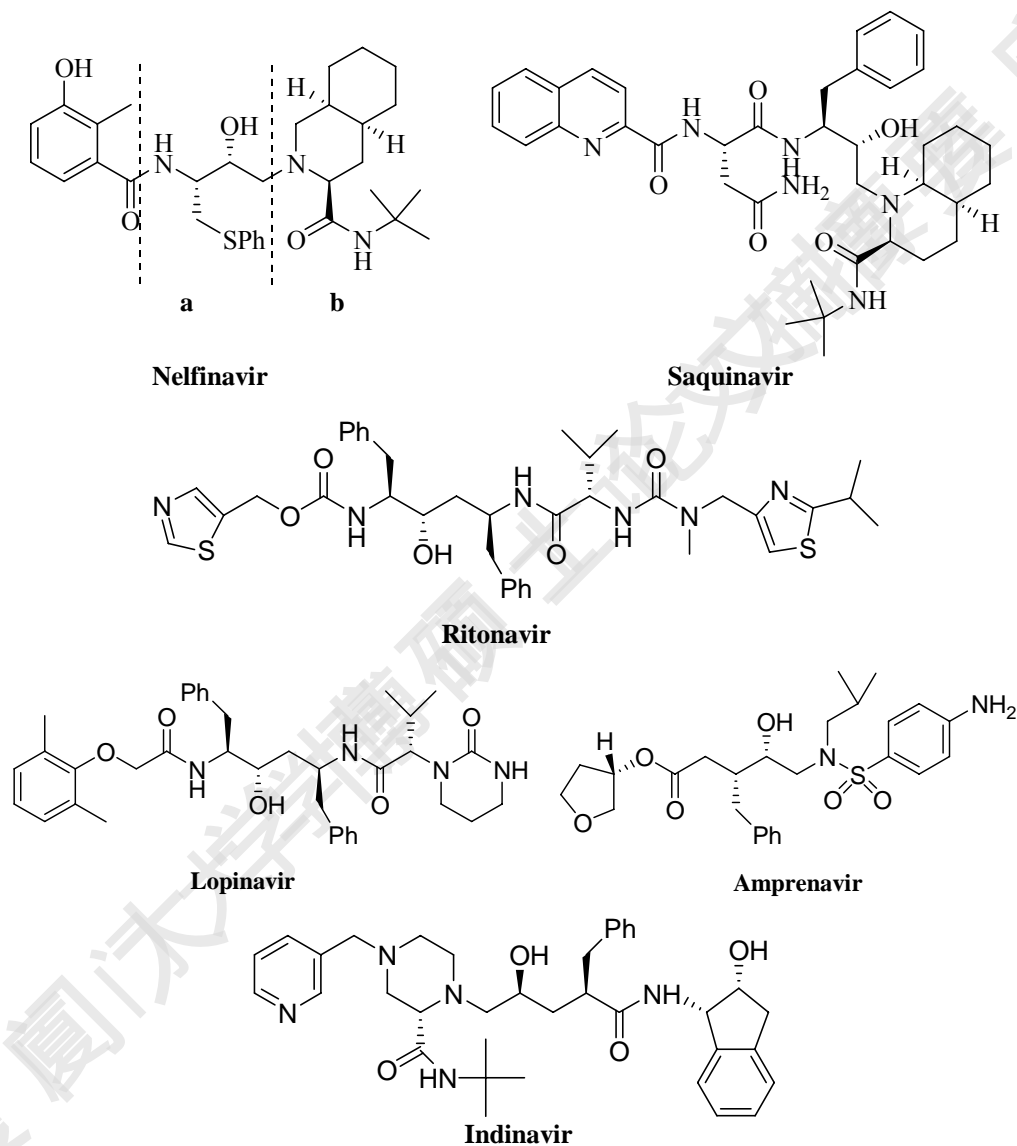


Fig. 1

奈非那韦是一种有效的HIV-I蛋白酶抑制剂, 具有较强的抗病毒活性, 是目前销售最好的蛋白酶抑制剂类药物之一¹。它与其它抗HIV药物配合使

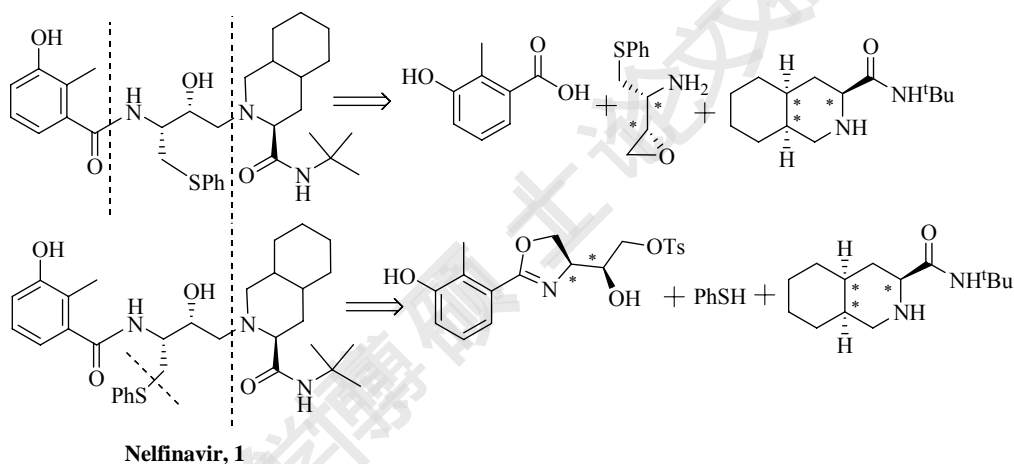
用，可以降低患者体内的病毒数量，亦可降低与艾滋病有关的感染几率，从而减少艾滋病毒对人体免疫系统的损害，舒缓病情。最近的研究发现奈非那韦对非典型肺炎（SARS）病毒也有较强的抑制能力，有可能成为治疗SARS的药物²。因此，它的市场前景十分广阔。

本论文的主要工作是在前人的工作基础上，对已有的几种方法进行优化组合，改进合成条件，寻找适合工业化生产奈非那韦的路线。

参考文献

1. Zook, S. E.; Busse, J. K.; Borer, B. C.. A concise synthesis of the HIV-protease inhibitor Nelfinavir via an unusual tetrahydrofuran rearrangement [J]. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7017-7021.
2. Yamamoto, N.; Yang, R.; Yoshinaka, Y.; *et al.*. HIV protease inhibitor Nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2004**, *318*, 719-725

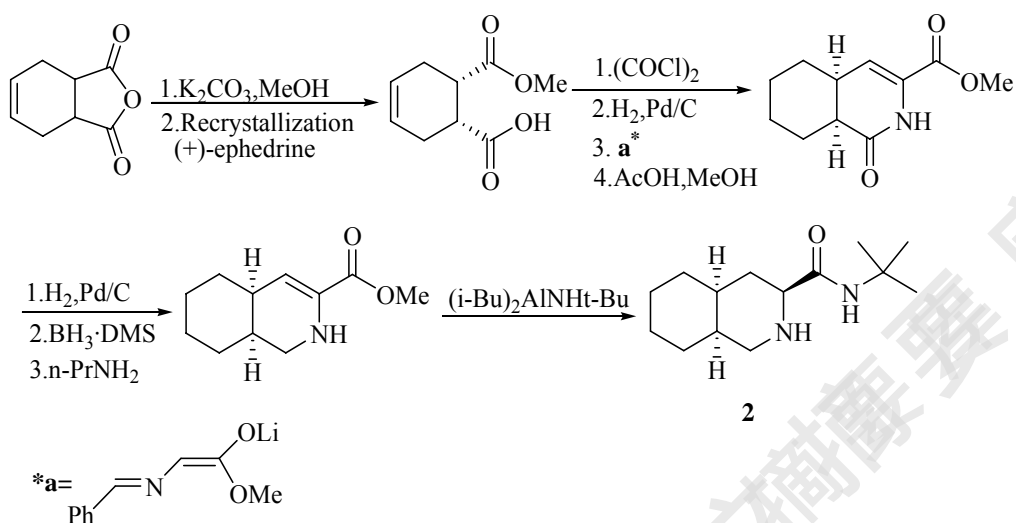
奈非那韦含有 5 个手性手性中心，逆合成分析指出其化学结构可分为 3 个部分。其中一个含 3 个手性中心的十氢异喹啉片段，另一个是含 2 个手性中心的苯硫基氨基醇片段和一个芳基羧酸片段。根据逆合成分析结果与文献调研，我们的将工作分为两部分：一、(3*S*,4*aS*,8*aS*)-N-叔丁基-十氢异喹啉-3-甲酰胺的合成。二、奈非那韦的全合成。



奈非那韦的逆合成分析

(3*S*,4*aS*,8*aS*)-*N*-叔丁基-十氢异喹啉-3-甲酰胺 **2** 是奈非那韦与 Saquinavir 的合成中间体, 它的合成途径主要有以下几种。

一种方法是以环己烯-3,4-二甲酸酐为原料^{1,2} (Scheme 2.1), 经九步合成目标产物 **2**, 总产率为 10%。该合成路线的优点是不需要高压氢化芳环, 但是合成成本较高, 产率较低; 特别是第一步水解产物需要用手性拆分剂重结晶才能得到单一对映体, 产率只有 23~28%。



Scheme 2.1

另一种途径是以L-苯丙氨酸为起始原料,先合成(*S*)-N-叔丁基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酰胺 **6**,再高压氢化得到目标化合物 **2**。合成 **6** 的方法有三种^{2,3,4} (Scheme 2.2)。

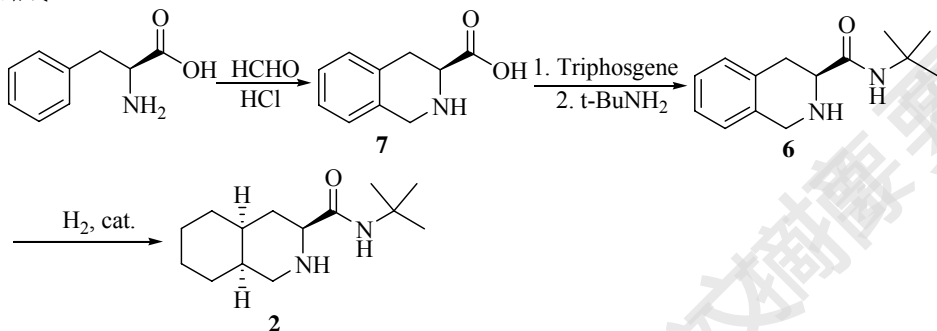
路线a由L-苯丙氨酸出发,经Pictet-Spengler反应得到(*S*)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸 **7**。化合物 **7** 与三光气反应得到相应的N-羧基内酸酐,再与叔丁胺缩合得到(*S*)-3-叔丁胺羧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 **6**。这条路线具有反应步骤少、产率高、试剂廉价易得等优点。其缺点是:L-苯丙氨酸经Pictet-Spengler反应得到的是部分消旋化(约15%)⁵的化合物 **7**。同时甲醛和浓盐酸在一起反应会产生致癌物 α -卤代醚(主要是氯甲基甲醚和双(氯甲基)醚)。

路线b同样以L-苯丙氨酸为起始原料,先经氯甲酸苄酯保护后和氯甲酸叔丁酯形成活化酯,再与叔丁胺反应生成化合物 **4**;化合物 **4** 和二(甲氧基)甲烷在混和酸(浓H₂SO₄/HOAc)下环合生成化合物 **5**;再去保护得到(*S*)-3-叔丁胺羧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 **6**。路线b的优点是用二(甲氧基)甲烷和浓H₂SO₄/HOAc替代甲醛和浓盐酸环合,不会产生致癌物质 α -卤代醚。

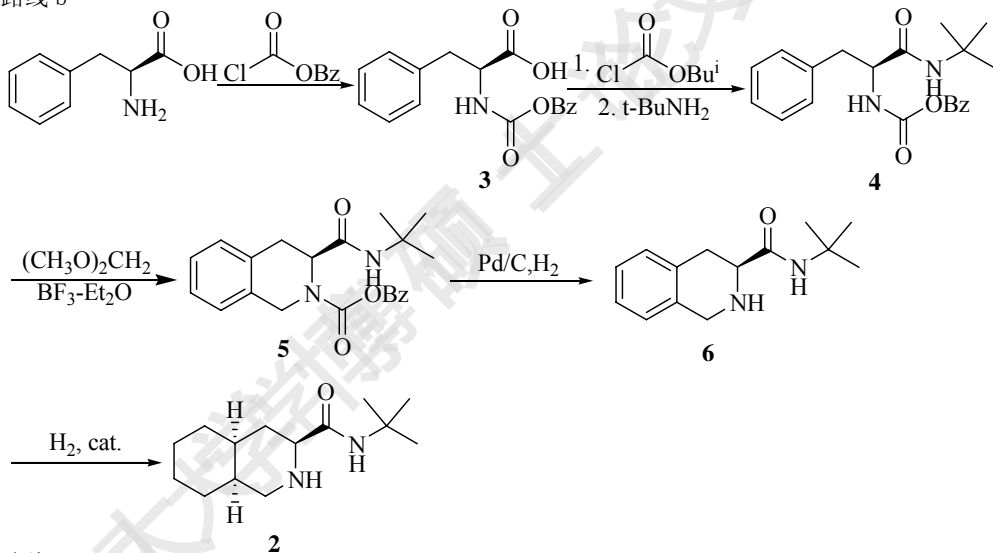
但合成过程中两次用到氯甲酸酯类化合物，对环境污染较为严重。

路线c⁵派生自路线a与路线b的合成方法，遗憾的是它同时具备了上述两种方法的缺点。

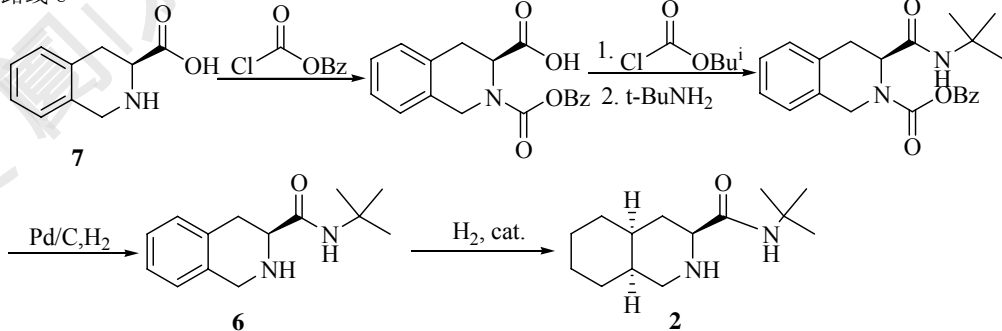
路线 a



路线 b

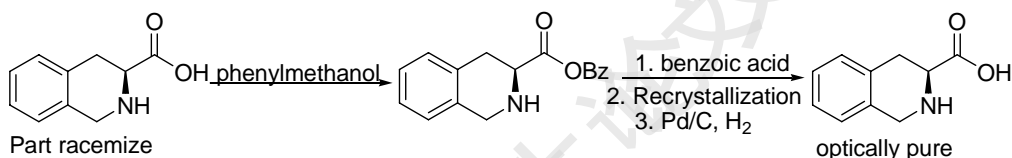


路线 c



Scheme 2.2

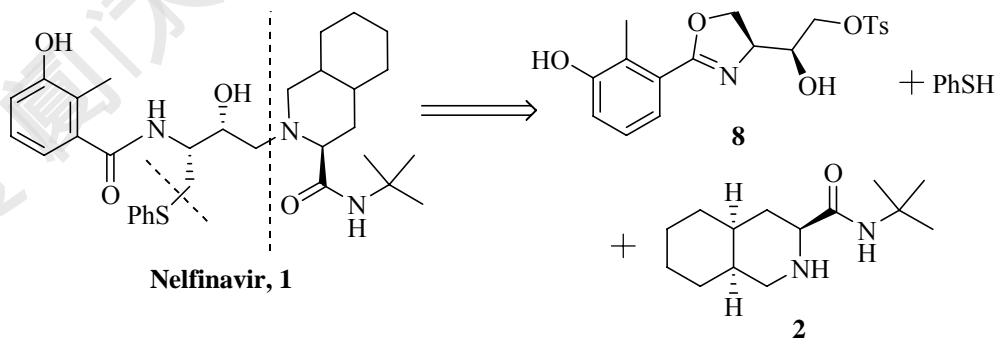
路线a中L-苯丙氨酸经Pictet-Spengler反应得到的是部分消旋化⁵的1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸 **7**，因此如何从两个对映异构体中分离得到光学纯的(*S*)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸 **7** 是这条合成路线的关键。化合物 **7** 的纯化，文献⁶ (Scheme 2.3) 采用先合成 **7** 的苄酯衍生物的对甲苯磺酸盐，再用乙醇与水的混合溶剂重结晶两次，获得光学纯的(*S*)-3-苄氧羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉，再氢解脱苄基即可获得光学纯的(*S*)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸。这种间接提纯方法操作麻烦，成本较高，两次重结晶后的收率仅为 62%。另一种方法⁷是用醋酸、水和乙醇的混合溶剂直接重结晶化合物 **7**，获得光学纯的(*S*)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸。



Scheme 2.3

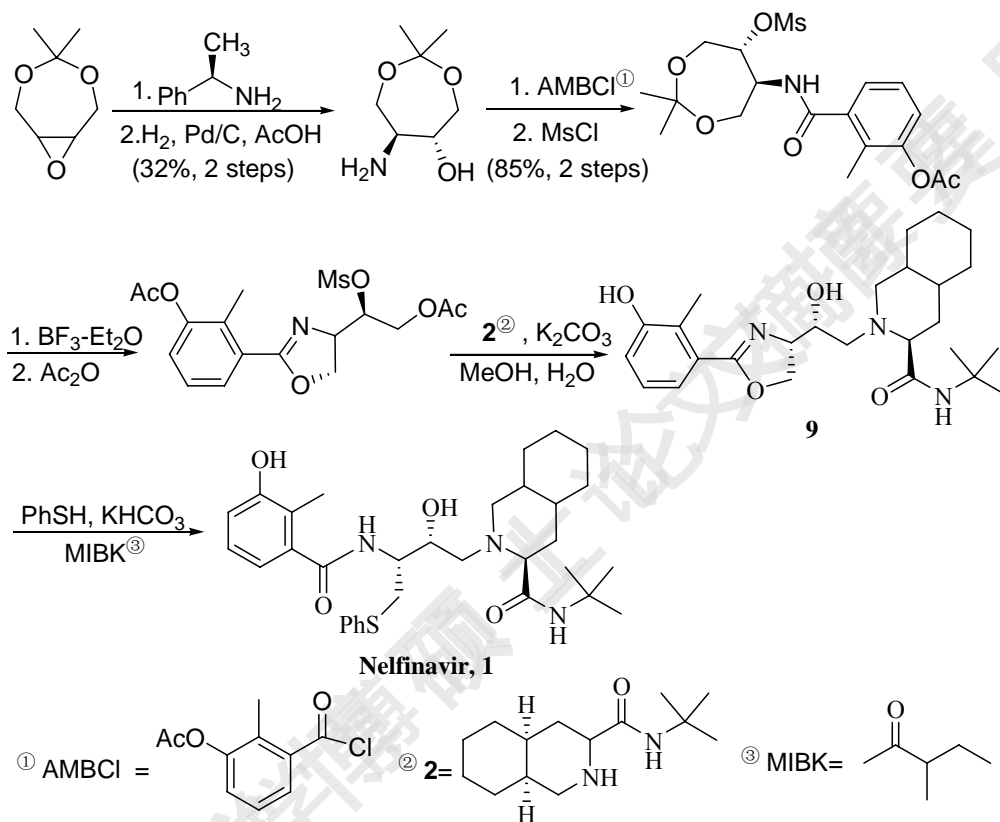
第二节 奈非那韦的合成

一种合成奈非那韦的方法是通过合成噁唑啉中间体 **8**，再与(3*S*,4*aS*,8*aS*)-*N*-叔丁基-十氢异喹啉-3-甲酰胺 **2** 以及苯硫酚两个片段连接合成奈非那韦 (Scheme 2.4)。



Scheme 2.4

Inaba等⁸于1998年报道了以6,6-二甲基-2,5,7-三氧-二环[5.1.0]-辛烷为原料 (Scheme 2.5), 经噁唑啉中间体 **9** 合成奈非那韦。这条合成路线最短, 但是原料难得, 总产率为16%。



Scheme 2.5

噁唑啉环与苯硫酚开环反应是一个亲核取代反应, 噁唑啉环作为亲电中心, 苯硫基负离子进攻噁唑啉环的C-5位, 不改变C-4位的立体构型。Inaba等⁸对噁唑啉环与苯硫酚开环反应的区域选择性问题, 进行了深入的研究, 指出可能的副反应机理 (Scheme 2.6)。并指出反应的区域选择性与所选择的溶剂和碱有关, 低极性溶剂、有机碱或无机碱都可以提高目标产物的比例。在甲基叔丁基酮介质中以碳酸氢钾作碱, 回流4小时可得到理想的结果, 在此反应条件下两个异构体的比例 **1:1'** = **92:8**, 可分离得到奈非那韦, 产率81%—84%。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.